

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Dr. sc. h.c., Dr. med. vet.
h.c., Dr. med. h.c. Hans Freiherr v. K r e ß

NIERENCLEARANCE—UNTERSUCHUNGEN
BEI PHENACETINABUSUS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Antje-Ingrid Siegel geb. Berndt

aus Berlin

1969
—

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Dr. sc. h.c., Dr. med. vet.
h.c., Dr. med. h.c. Hans Freiherr v. K r e s

Nierenclearance-Untersuchungen
bei Phenacetinabusus

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Antje-Ingrid Siegel geb. Berndt
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Michael K e s s e l

Korreferent: Professor Dr. med. Wilhelm B r o s i g



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 17.3.1969

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. <u>Einleitung</u>	
Klinik, Morphologie und Pathophysiologie der chronischen interstitiellen sklero- sierenden Nephritis, als Ausdruck der sogenannten "Phenacetinniere"	3
II. <u>Fragestellung</u>	8
III. <u>Methodik</u>	10
1. Vorbemerkungen	10
2. Patientenauswahl	11
3. Inulin-PAH-Clearance = Gruppe I	12
4. Frei-Wasser-Clearance = Gruppe II	12
IV. <u>Ergebnisse</u>	20
1. Gruppe I	20
2. Gruppe II	25
V. <u>Besprechung</u>	27
1. Beurteilung der Ergebnisse innerhalb der einzelnen Gruppen	27
2. Vergleich der Ergebnisse der Gruppen untereinander	32
3. Zur Frage der Beziehung zwischen Aus- maß des Phenacetinabusus und Grad der Nierenschädigung	35
VI. <u>Zusammenfassung</u>	39
VII. <u>Literatur</u>	42

I. Einleitung

Klinik, Morphologie und Pathophysiologie der chronischen interstitiellen sklerosierenden Nephritis, als Ausdruck der sogenannten "Phenacetinniere".

Das gehäufte Auftreten einer bislang seltener beobachteten Form von Nierenkrankheit veranlaßte Anfang der fünfziger Jahre zahlreiche Schweizer Autoren zur Erforschung der Ätiologie und Pathogenese (1-11). Deutsche, dänische und amerikanische Autoren berichteten später über diese Art von chronisch interstitieller Nephritis, die anfänglich nur auf die Schweiz lokalisiert zu sein schien (12-18).

Morphologische Untersuchungen ergaben in den meisten Fällen die Befunde einer chronischen interstitiellen sklerosierenden Nephritis.

Durch anamnestische bzw. katamnestische Nachfragen konnte sehr häufig ein erheblicher Abusus phenacetinhaltiger Medikamente festgestellt werden (1,2,3,4, 6,7). Bemerkenswert erscheint dabei, daß Phenacetin sich seit 1887 im Handel befindet, ein Abusus also anscheinend erst nach dem zweiten Weltkrieg aufgetreten ist.

Ursprünglich wurde Phenacetin als vorwiegende oder alleinige Ursache der aufgetretenen Nierenschädigung angesehen, was aber schon wenig später durch tierexperimentelle Untersuchungen an Nagetieren in Frage gestellt (19,4) und von einigen Autoren sogar abgelehnt wurde (20,21). Ein allergisches Geschehen wurde von GSELL mit Hilfe des vitro-allergen Testes nach HOIGNE weitgehend ausgeschlossen (4).

Im Tierversuch konnte unter Phenacetin- oder Acetylsalicylsäurebelastung lediglich mit zusätzlicher unterschwelliger Infektion (Staphylokokken) eine interstielle Nephritis erzeugt werden (19,7,22,23). Die eigentliche nephrotoxische Wirkung sollte nach KUSCHINSKY weniger auf Phenacetin, als vielmehr auf seinem Abbauprodukt, N-acetyl-p-aminophenol, beruhen, da im 24 Stundenharn nur noch 0,2 % Phenacetin im Gegensatz zum Abbauprodukt (99,8%) nachgewiesen wurden (24).

In Amerika wurde im allgemeinen eine nephrotoxische Wirkung des Phenacetins oder eines Abbauproduktes angezweifelt, da es sich fast ausschließlich um Mischpräparate handelt. So wurden zum Beispiel Coffein und Salicylsäure als Anteile der Mischpräparate ebenfalls als nephrotoxisch angesehen, allerdings ist festzustellen, daß in allen Präparaten Phenacetin enthalten ist (21,25).

Neben den eben erwähnten Forschungen ergab eine der neueren Untersuchungen eine Schädigung fermentativer Systeme im Nierenmarkinterstitium durch Phenacetin, wodurch sekundär bakterielle Infektionen begünstigt werden und damit unter Umständen zum Bild der sogenannten Phenacetinniere führen (26).

1953 berichteten ZOLLINGER und SPÜHLER von klinischer und pathologischer Sicht über dieses Krankheitsbild, dem bald die bereits zitierten Berichte schweizerischer Autoren folgten (1). Während noch 1958 auf Grund einer Umfrage in Deutschland derartige Nierenschädigungen kaum entdeckt werden konnten, wurden 1962 von klinischer Seite von KESSEL die ersten derartigen Fälle in Berlin erwähnt (28). Eine ausführliche Bearbeitung dieses Materials fand durch MASSHOFF und HOLLMANN statt. Die

letztenannten Autoren wiesen dabei eindrücklich auf das morphologische Bild hin (29).

Die Auswirkungen eines Phenacetinabusus spiegeln sich nach klinischen Beobachtungen zuerst in Blutveränderungen wider mit einer toxisch haemolytischen Anaemie, einem kompensatorischen Retikulozytenanstieg und einer typischen schmutzig-grauen Cyanose (3,4). Eine zunehmende Nervosität, Affektlabilität, chronischer Kopfschmerz und Suchtsymptome wie feinschlägiger Tremor, Kollapsneigung, Obstipationsbeschwerden und Schlafstörungen lassen auf eine Schädigung des Nervensystems schließen (30).

Eine Nierenbeteiligung zeigt sich erst nach einem jahrelangen Medikamentenabusus bei schon häufig bestehender Allgemeinschädigung des Gesamtorganismus. Der pathologische Anatom findet morphologisch trotz klinisch blanden Anfangsstadiums eine diffuse Herdnephritis an der Rinden-Mark-Grenze, die nach UEHLINGER infolge tubulär-toxischer Vorgänge hier entstanden ist (4,8). Hieraus resultiert eine Epithelablösung mit entsprechenden Permeabilitätsstörungen der tubulären Wände, was eine schnellere Schädigung des Interstitiums durch den mit toxischen Phenacetinabbauprodukten beladenen Harn zur Folge hat. Die Reaktion des Bindegewebes zeigt sich in einer herdförmigen Entzündung mit charakteristischen zellichten Infiltraten von Lymphocyten, Plasmazellen, Histiocyten und eosinophilen Leucocyten (8).

Eine tubuläre Insuffizienz folgt diesen ersten Manifestationen. Die Nierenfunktionsstörungen können das gesamte tubuläre System betreffen, wobei zunächst nur Teilfunktionen wie Wasserrückresorption, Ammoniak-synthese, Carboanhydrasehemmung und Elektrolytrück-

resorption gestört sind.

Eine Harnstoffretention gibt schließlich bereits einen Hinweis auf eine stärkere glomeruläre Beteiligung. Gleichzeitig wird die schon bestehende Anämie durch die eintretende Azidose und Azotämie erheblich verstärkt. Die klinischen Symptome zeigen das Bild eines distalen Tubulussyndromes mit relativ niedrigem spezifischen Gewicht des Urins auf Grund verminderten Konzentrationsvermögens, das sich auch in einer Polyurie mit Polydipsie widerspiegelt. Dies ist das Krankheitsstadium, in dem morphologisch eine chronische interstitielle sklerosierende Nephritis nachgewiesen werden kann. Darauf folgt die Endphase einer jeden Niereninsuffizienz mit Zusammenbruch jeglicher Tubulus- und Glomerulusfunktionen. Diese totale Dekompensation führt zu Blutdruckerhöhungen, besonders auch des diastolischen Druckes, zu Störungen des Elektrolythaushaltes und zur Azotaemie bis zum Coma uraemicum.

Das histologische Bild zeigt starkes Granulations- und Narbengewebe an der Rinden-Mark-Grenze, Untergang von Glomeruli und schmutzig-grau-braune Markkegel, d.h. Papillennekrosen mit Sequestrierungstendenz (8,10,29). So stellte GLOOR fest, daß die Tubuli durch Faservermehrung in der cortico-medullären Grenzzone von den ernährenden Gefäßen abgedrängt werden und atrophieren (31).

Pathophysiologisch handelt es sich bei der chronisch interstitiellen sklerosierenden Nephritis um eine Nierenschädigung im Bereich der Rinden-Mark-Grenze. Dies hat eine Beeinträchtigung des Haarnadelgegenstromsystems mit daraus resultierender verminderter Wasserrückresorption und Elektrolytverschiebungen zur

Folge. Je nach Fortschreiten der entzündlichen Schädigung sehen wir somit zunehmende Einschränkung der aktiven und passiven Austauschfunktionen zwischen dem tubulären und dem Blut- und Lymphgefäßsystem des Interstitiums. Der Grad der Elektrolytstörungen weist auf eine mehr oder minder schwere distale Tubulusbeteiligung hin.

Histochemische Untersuchungsverfahren, die in neuester Zeit durchgeführt wurden, erlaubten weitere Einblicke in die pathologischen Zellvorgänge des Interstitiums.

So fand GLOOR Veränderungen an den Mucopolysacchariden der Grundsubstanz und bestätigte die Mitteilung von KASANEN, wonach bei Mensch und Tier eine quantitative und qualitative Änderung der sauren Mucopolysaccharid-Ausscheidung feststellbar ist (31,32). Nach seiner Ansicht ist es weiterhin möglich, daß die Veränderungen an den Mucopolysacchariden des Markinterstitiums zu einer Resistenzminderung und somit zu einer Infektionsbereitschaft führen.

FARBER und Mitarbeiter stellten fest, daß der Sulfatgehalt im Interstitium deutlich reduziert ist. Da N-acetyl-p-aminophenol schwer wasserlöslich ist, muß es zwecks besserer Löslichkeit an Glucuronsäure und Sulfate gebunden werden, um eine bessere Ausscheidung zu ermöglichen (33).

EISALO u. Mitarb. (26) fanden, daß an Rattennieren nach entsprechender Phenacetinvorbehandlung in den oben erwähnten Nierenabschnitten keine Sukzinatdehydrogenase, keine saure Phosphatase und keine Leuzinaminopeptidase nachweisbar waren, ein sehr wesentlicher Befund, der jedoch noch bestätigt werden müßte.

II. Fragestellung

Zur Erläuterung der Fragestellung sei unter besonderer Berücksichtigung der Nierensymptomatik auf die klinischen Stadien bei Phenacetinabusus hingewiesen.

Im ersten Stadium finden sich trotz deutlich erkennbaren morphologischen Veränderungen im Sinne einer beginnenden diffusen Herdnephritis im Bereich der Rinden-Mark-Grenze keinerlei subjektive oder objektive klinische Symptome, die auf eine Nierenschädigung hindeuten. Als Reaktion auf die normo- bzw. hyperchrome Anaemie lassen sich Anzeichen reduzierten Allgemeinbefindens erkennen.

Das zweite Stadium ist durch eine mehr oder minder ausgeprägte tubuläre Insuffizienz gekennzeichnet mit den typischen Symptomen einer reduzierten Konzentrationsleistung bei noch durchaus kompensiertem Elektrolythaushalt. Diese Phase erstreckt sich über einen unter Umständen jahrelangen symptomarmen Verlauf, sofern nicht anlässlich einer anderweitigen Untersuchung, die soeben erwähnten diskreten Symptome festgestellt werden.

Das dritte Stadium der Erkrankung ist gekennzeichnet durch die zunehmende Dekompensation der Nierenfunktion. Während morphologisch ein stetes Fortschreiten erkennbar ist, wird das klinische Bild durch eine Niereninsuffizienz charakterisiert, die unter Umständen schnell zum Coma uraemicum führen kann.

Bestandteil der Fragestellung dieser Arbeit ist deshalb die kritische Auswertung von Nierenfunktionsprüfungen, welche die Erkrankung des Organs bereits in der ersten oder zweiten Phase erkennen und differentialdiagnostisch einordnen läßt. Im speziellen

ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Ist bei den Patienten mit jahrelangem Phenacetin-abusus eine Nierenschädigung objektivierbar, auch wenn sich anamnestisch oder mit den geläufigen klinischen Mitteln zunächst kein Anhalt eines Nierenschadens bietet?
2. Welche Nierenfunktionsprüfungen sind zur Frühdiagnostik in dem symptomarmen Stadium besonders geeignet?
3. Welche Funktionsprüfungen vermögen darüber hinaus verwertbare differentialdiagnostische Hinweise hinsichtlich der zu untersuchenden speziellen Nierenschädigung zu geben?
4. Besteht bei Patienten ohne klinisch manifeste Nierenschädigung eine Beziehung zwischen Phenacetin-Einnahmedauer und/oder - Menge und dem Maß einer eventuell erfaßbaren Nierenfunktionsminderung?

Die Ergebnisse dieser Funktionsuntersuchungen müßten dem Bild einer chronischen interstitiellen sklerosierenden Nephritis entsprechen. Es wären somit Funktionsminderungen mehr im tubulären als im glomerulären Bereich zu erwarten.

Dabei kamen in erster Linie die bewährten Clearance-Verfahren mit Prüfung der effektiven renalen Plasmadurchströmung und der glomerulären Filtration und als spezielle distale Tubulusprüfung die sogenannte Freiwasser-Clearance in Frage.

Unseres Wissens wurden derartige Nierenfunktionsprüfungen an Patienten ohne klinische Symptome einer Nierenkrankheit in größerem Umfang noch nicht durchgeführt.

III. Methodik

1. Vorbemerkungen

Wie soeben erwähnt, bot sich gerade zur Früherfassung einer Nierenfunktionsminderung außerhalb einer klinisch manifesten Niereninsuffizienz die Durchführung der kombinierten Inulin-PAH-Clearance-Untersuchung am konstanten Plasmaspiegel an. Diese Untersuchung läßt zudem eine Differenzierung nach vorwiegend tubulo-interstitieller Funktionsschädigung und überwiegend glomerulärer Funktionsminderung zu.

Als ausgesprochene distale Tubulusfunktionsprüfung kam die sogenannte "Frei-Wasser-Clearance" in Frage, die von SMITH erstmals beschrieben wurde und zur Erfassung einer Konzentrationseinschränkung Bedeutung erlangt hat. Man spricht hierbei von sogenannter "Frei-Wasser-Clearance", da es sich definitionsgemäß nicht um eine Clearance handelt. Mit der "Frei-Wasser-Clearance" soll die im distalen Tubulussystem rückresorbierte Wassermenge frei von osmotisch wirksamen Bestandteilen erfaßt werden. Da nach den morphologischen Befunden der Nierenschaden bei Phenacetinabusus im Interstitium lokalisiert ist und nach pathophysiologischen Kenntnissen somit eine Konzentrationseinschränkung der Niere anzunehmen ist, dürfte der Feststellung einer derartigen Funktionsminderung erhöhte Bedeutung zukommen.

Der besondere Wert der "Frei-Wasser-Clearance" liegt somit in der Möglichkeit, Frühschäden des tubulären Systems zu erkennen und differentialdiagnostisch in Kombination mit der Inulin-PAH-Clearance in Beziehung zu setzen.

2. Patientenauswahl

Zur Klärung unserer Fragestellungen wurde eine Gruppe von 48 Patienten ausgewählt, an die folgende Kriterien gestellt wurden.

1. Es mußte ein Abusus phenacetinhaltiger Medikamente vorhanden sein. Unter einem Phenacetinabusus verstehen wir einen Verbrauch von mindestens 1g/die reinem Phenacetins über einen Zeitraum von mindestens 3 Jahren.
2. Es durften anamnestisch keine Hinweise auf durchgemachte oder bestehende Nierenkrankheiten erhältlich sein.
3. Es durften keine klinischen Symptome bestehender oder überstandener Nierenkrankheiten erkennbar sein. Deshalb prüften wir Urinsediment, Kreatininkonzentration, Blutbild, Differentialblutbild und Retikulozytenzahl noch vor Untersuchungsbeginn.

Um ein diesen Forderungen entsprechendes Patientengut untersuchen zu können, wurden uns dankenswerterweise von der Neurologischen Poliklinik sowie der Neurologisch-Psychiatrischen Poliklinik der Freien Universität Berlin alle Patienten überwiesen, bei denen ein derartiger Phenacetinabusus eruiert werden konnte. Die Patienten hatten diese Polikliniken wegen verschiedener Schmerzsymptome, in erster Linie Kopfschmerzen, aufgesucht und nach Angabe der Kopfschmerzen wurde eine gezielte Phenacetin-Mißbrauch-Anamnese erhoben.

Unter den so ausgewählten 48 Patienten befanden sich 38 Frauen und 10 Männer. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug 45 Jahre, das der Männer konnte auf 44 Jahre errechnet werden.

Diese Patienten wurden in 2 Gruppen unterteilt. In der Gruppe I wurde die Inulin-PAH-Clearance und in der

Gruppe II die Frei-Wasser-Clearance in Kombination mit der Inulin-PAH-Clearance durchgeführt. Gruppe II umfaßte ursprünglich 19 Personen, da jedoch nach erneuter anamnestischer Nachfrage sich in einem Fall mit Sicherheit eine schon vor Jahren durchgemachte Pyelonephritis ergab, mußte diese Patientin wegen der oben gestellten Forderungen an das Krankengut nachträglich ausgeschlossen werden.

3. Kombinierte Inulin-PAH-Clearance = Gruppe I

Die Methodik erfolgte unter Standard-Clearancebedingungen mit Einhaltung einer konstanten Plasmakonzentration der betreffenden Testsubstanzen mittels einer Infusionspumpe nach Gabe einer Initialdosis (34). Als Normbereich galten nach MERTZ (40) folgende Werte:

Inulin $120 \pm 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

PAH: $648 \pm 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

FF: $0,185 \pm 0,013$

die dem der Klinik eigenen Normbereich entsprechen.

4. Frei-Wasser-Clearance = Gruppe II

Die von uns angewandte Kombination der Inulin-PAH-Clearance mit der Frei-Wasser-Clearance erfolgte nach der üblichen Methodik, die anschließend kurz erläutert wird und auf den Tabellen 1-3 als methodische Beispiele dargestellt ist.

1. 17 Stunden vor Untersuchungsbeginn muß der Patient nüchtern bleiben und dursten.

2. Entnahme von Urin vor Clearancebeginn. (Bestimmung von Osmolalität, Inulin, PAH und spezifischem Gewicht.)

3. 15 Minuten vor Clearance-Beginn Gabe von 1/2 l ungesüßtem Tee.

4. Entnahme von Leerblut für Osmolalität, Inulin-PAH-Bestimmung.

5. Injektion der Initialdosis von Inulin- und PAH

(PAH = 2 ml 20 %ige Lösung)

(Inulin = 20 ml 10 %ige Lösung)

versetzt mit 1 mE Tonephin/kg Körpergewicht zur Aufrechterhaltung einer maximalen ADH-Einwirkung (1 ml Tonephin + 49 ml phys. NaCl 1 ml dieser Lösung entspricht 100 mE)

6. Beginn der Dauerinfusion mit 20 %igem Mannitol (250 ml, 120 Tropfen/min) und zusätzlich zur Konstanterhaltung der Plasmakonzentration Gabe von Inulin-, PAH- und Tonephinlösung mittels Infusionspumpe.

(Infusionslösung = PAH = 8 ml 20 %ige Lösung
+ Inulin = 30 ml 10 %ige Lösung
+ der errechneten Tonephingabe, das ganze auf 500 ml phys. NaCl aufgefüllt).

7. Beginn der viertelstündlichen Urinmessung mit Start der Dauerinfusion.

8. 15 Minuten nach Clearancebeginn erneute Gabe von einem halben Liter ungesüßten Tee. Gleichzeitig Beginn der viertelstündlichen Blutentnahme für Osmolalitätsbestimmung und bei den folgenden Perioden auch für die Konzentrationsbestimmung von Inulin/PAH.

Besondere Sorgfalt ist auf eine pünktliche und vollständige Blasenentleerung zu legen.

9. Nach der ersten Mannitolinfusion Verabreichung von 10 %iger mit gleicher Tropfenfolge (500 ml), später dann

Kombination 10 % mit 20 %iger Lösung, bis ein steigendes Urin-Minuten-Volumen (UMV) mindestens 5 mal über 10 ml/min vorliegt, da erst von diesem Wert an eine maximale tubuläre Wasserrückresorption zu erwarten ist.

10. Parallel dazu entnimmt man jeweils Blut und Urin zur Bestimmung der Inulin-PAH-Clearance. Auch diese Clearance kann über die ganze Zeit erfolgen, da auch bei höherem UMV genaue Ergebnisse erzielt werden können.

11. Normalwerte:

$$T_m = 5,5 \pm 0,93 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \quad T_m \% = 5-6 \% \text{ des}$$

gleichzeitig gemessenen Glomerulumfiltrates.

Tab. 1: Protokollarisches Beispiel der angewandten Methodik zur kombinierten "Frei-Wasser"-PAH-Inulin-Clearance

	Zeit	<u>Osmolalität</u>		<u>Inulin-PAH-Clearance</u>	
		Blut (2 ml)	Urin (2 ml)	Blut (5 ml)	Urin (5 ml)
Blasenkatheter Blutbild u.s.w.		Blut mit Heparin benetzter Spritze	Leer- urin spez. Gewicht		Leerrurin
500 ml Tee	-15'				
Elektrolyte Initialdosis (In.-PAH) 20 %iges Mannitol (120 Tr./min 250 ccm) Infusionspumpe 500 ml Tee	0	Leerblut		Leerblut	
Fe-Spiegelkanüle 10 %iges Mannitol (120 Tr./min 500 ml)	15'	Blut 1	Urin 1		
Mannitol je nach UMV 20 o. 10 %- iges bis zum Schluß	30'	Blut 2	Urin 2	Blut I	
	45'	Blut 3	Urin 3	Blut II	Urin I
	1 ⁰⁰	Blut 4	Urin 4	Blut III	Urin II
erneute In- fusionspumpe	1 ¹⁵	Blut 5	Urin 5	Blut IV	Urin III
	1 ³⁰	Blut 6	Urin 6	Blut V	Urin IV
	1 ⁴⁵	Blut 7	Urin 7	Blut IV	Urin V
	2 ⁰⁰	Blut 8	Urin 8	Blut VII	Urin VI

Tab. 2: Beispiel bestimmter und errechneter Werte einer kombinierten Frei-Wasser-Clearance

S.A., 37 J. Abusus = 2,5 kg/ 7 Jahre

Zeit	Urin ml	UMV ml/min	U-Osm mosmol/l	S-Osm mosmol/l	Cl _{osm} ml/min	T _m ml/min	PAH-S mg %	PAH-U mg %	PAH-Cl ml/min	In-S mg %	In-U mg %	In-Cl ml/min
						1,73 m ²			1,73 m ²			1,73 m ²
0	1009		456	278								
15	140	9,33	500	280	9,35							
30	94	6,26	534	289	11,58							
45	106	7,06	469	289	11,48	4,42						
100	130	8,66	439	290	13,12	4,46	3,4	200	525	20,0	258	118,0
115	154	10,26	431	290	15,28	5,02	3,3	175	535	21,0	232	116,2
130	166	11,06	423	291	16,09	5,03	3,0	150	526	20,0	192	103,8
145	196	13,06	407	293	18,15	5,09	3,2	130	546	21,5	166	104,5
200	196	13,06	404	291	18,1	5,04	3,3	125	502	22,0	166	101,0

T_m red = 5,045 ; T_m % = 4,64

Inulin-Clearance = 116 cc/min (red)
 PAH-Clearance = 563 cc/min (red)
 FF = 0,206

Gewicht = 63 kg
 RR = 125/90 mmHg
 Größe = 1,59 m
 Puls = 80

Oberfläche = 1,62 m²
 Mannitol = 250 ml (20 %) + 1 000 ml (10 %)

Legendum zu Tab. 2

Wegen erheblicher Kopfschmerzen seit 7 Jahren Einnahme phenacetinhaltiger Medikamente (Eumed, Spalttabletten) in steigender Dosis. Im ersten Jahr 2 Tabl./die, danach zunehmend bis heute 5-6 Tbl./die. Die Gesamtmenge wird auf ca. 2,5 kg über eine Zeitdauer von 7 Jahren errechnet. Die sonstige Anamnese ergab keine Anhaltspunkte einer durchgemachten Nierenkrankheit. Das Allgemeinbefinden war bis auf ein gelegentliches Schwindelgefühl oder Erbrechen gut. Das Urinsediment deutet auf keine Nierenaaffektion im Sinne einer Infektion oder glomerulären Schädigung hin. Die Serum-elektrolyte im Normbereich, ebenso die Kreatinin-konzentration. Weder das Blutbild noch das Differentialblutbild noch die Retikulozytenzahl (3 %) deuten auf eine haematotoxische Komponente des Phenacetins.

Tab. 3: Beispiel bestimmter und errechneter Werte einer kombinierten Frei-Wasser-Clearance
 K.E., 45 J. Abusus = 2,8 kg/10 Jahre

Zeit	Urin ml	UMV ml/min	U-Osm mosmol/l	S-Osm mosmol/l	Closm ml/min	Tm ml/min 1,73 m ²	PAH-S mg %	PAH-U mg %	PAH-Cl ml/min 1,73 m ²	In-S mg %	In-U mg %	In-Cl ml/min 1,73 m ²
0	1018		655	291								
15'	120	8,0	282	293								
30'	128	8,53	437	296								
45'	186	12,4	374	303	15,3	3,7	5,1		321,9	27,5		59,5
1 ⁰⁰	248	16,53	350	304	19,05	3,22	4,9	130	306,8	27,5	132	52,6
1 ¹⁵	275	18,33	352	305	21,19	3,66	4,8	90	312,0	29,0	90	56,2
1 ³⁰	286	19,06	360	310	22,15	3,94	4,6	80		28,5	88	

T_m red = 3,63 ; T_m % = 5,0

Inulin-Clearance = 72,5 ccm/min (red)
 PAH-Clearance = 400,0 ccm/min (red)
 FF = 0,1812

Gewicht = 43,1 kg
 RR = 130/70 mmHg

Oberfläche = 1,355 m²
 Mannitol = 300 ml (20 %) + 1000 ml (10 %)

Legendum zu Tab. 3

Die psychisch äußerst labile Patientin nahm auf Grund eines sehr heftigen Stirnkopfschmerzes seit 10 Jahren täglich ca. 4 Tabletten phenacetinhaltiger Medikamente (Eumed, Neuralgin, Migränegranit) ein. Dies entspricht einer Gesamtmenge von 2,8 kg über 10 Jahre. Die sonstige Anamnese ergibt keinen Anhalt einer Nierenaaffektion. Urinsediment o.B. Kein Hinweis einer Infektion oder glomerulären Schädigung. Auch Blutbild, Differentialblutbild, Serumelektrolyte usw. wiesen weder auf eine haemotoxische Schädigung des Blutes noch auf ein distales Tubulussyndrom hin.

IV. Ergebnisse

1. Gruppe I

Die Ergebnisse der Gruppe I, d.h. der alleinigen PAH-Inulin-Clearance sind in der Tabelle 4 A-F zusammengestellt. Die Einteilung in die Untergruppen A-F erfolgte nach dem Ausfall der Clearanceuntersuchungen. Bei den sich daraus jeweils ergebenden Patientengruppen wurde versucht, das durchschnittliche Maß des Phenacetinabusus festzustellen. Dabei muß ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß es teilweise äußerst schwierig ist, eine exakte Schmerzmittelanamnese über Dauer, Menge und Art des Medikamentes bei den zum Teil psychisch labilen Patienten zu erheben.

Wegen der kleinen Patientenzahl in den Untergruppen und den mehrfachen Variablen innerhalb der Clearanceergebnisse haben wir auf eine Bearbeitung nach statistischen Regeln bewußt verzichtet. Die Ergebnisse können demnach nur in soweit interpretiert werden, als sie für sich allein genügende Aussagen zulassen.

- IA) Bei der ersten Untergruppe von 8 Patienten konnte eine Einschränkung der Nierenfunktion mit Clearancemethoden nicht nachgewiesen werden (vgl. Tab.4A). Die Inulin-PAH-Clearancewerte lagen vollständig im Normbereich. Der durchschnittliche Phenacetinabusus bei dieser Patientengruppe wurde mit 3,96 kg bei einer halben maximalen Abweichung von +2 und - 1,5 kg errechnet.
- IB) Bei der zweiten Gruppe von 6 Patienten zeigte sich eine noch vollkommen normale glomeruläre Filtration, die PAH-Werte waren teilweise etwas vermindert, so daß sich insgesamt eine durchgehende Erhöhung der FF ergab. Der Phenacetinabusus lag in etwa gleicher Größenordnung.

- IC) Bei einer weiteren Gruppe von 11 Patienten zeigte sich nun bereits eine deutliche Einschränkung der Inulin und der PAH-Clearance, wobei die Minderung der letztgenannten überwog, wie aus der errechneten FF von 0,246 abzulesen ist. Der Phenacetinabusus war etwas höher und länger als in den beiden vorgenannten Gruppen.
- ID) Die folgende Gruppe von 8 Patienten zeigte eher gleichmäßige Reduzierung von PAH und Inulin-Clearance mit einer entsprechenden FF von 0,186. Der Phenacetinabusus war durchschnittlich aber nicht signifikant höher und länger als in der vorigen Gruppe.
- IE) Die zahlenmäßig größte Gruppe umfaßte 13 Patienten, welche eine stärkere Einschränkung der Inulin-Clearance als Ausdruck einer überwiegend glomerulären Schädigung zeigten, so daß sich erniedrigte Filtrationsfraktionswerte ergaben. Bei diesen Patienten war der Phenacetinabusus am deutlichsten vorhanden.
- IF) Bei einem Patienten schließlich zeigte sich lediglich eine Minderung der Inulin-Clearance bei völlig normaler PAH-Clearance, so daß hier entweder ein methodischer Fehler oder eine zufällig entdeckte vorwiegend glomeruläre Schädigung vorliegen könnte. Das Untersuchungsergebnis dieses Patienten wird deshalb für die Gesamtbeurteilung ausgeschlossen.

Tab. 4: Ergebnisse der Gruppe I

Untergruppe A

Name	Abusus kg	Jahre	PAH ml/min/ 1,73 m ²	Inulin ml/min/ 1,73 m ²	FF
1. J.M.,w. 25	3,7	12	683,6	136,8	0,199
2. K.L.,w. 29	1	3	628,1	105,2	0,168
3. R.C.,m. 39	3,8	17	676,5	143,8	0,212
4. F.H.,w. 34	8	15	754	139	0,184
5. G.A.,w. 33	2,7	5	702	130	0,185
6. R.E.,m. 44	1,7	3	650	161	0,249
7. S.H.,w. 26	jhrlg		584	108,9	0,185
8. L.E.,w. 61	jhrlg		650	108	0,166

Mittelwerte: 3,96 666,0 129,1 0,194

halbe max. + 2

Abweichung: - 1,5

Untergruppe B

1. D.E.,w. 52	jhrlg		501	104	0,208
2. E.G.,w. 56	2	4	587,7	139,9	0,238
3. L.M.,w. 62	3	20	475,5	106,2	0,2235
4. A.H.,m. 56	6	16	499,6	110,2	0,221
5. J.E.,w. 49	7	10	486	104	0,214
6. S.A.,w. 37	2,5	6	563	116	0,214

Mittelwerte: 4,1 518,8 113,4 0,22

halbe max.

Abweichung: + 1,9
 - 1,0

Tab. 4: Ergebnisse der Gruppe I

Untergruppe C

Name	Abusus kg	Jahre	PAH ml/min/ 1,73 m ²	Inulin ml/min/ 1,73 m ²	FF
1. B.J.,w. 53	jhrig		137	42,8	0,313
2. R.G.,m. 37	2,8	5	364	84,5	0,232
3. T.M.,w. 62	2	5	58,6	15,45	0,264
4. F.B.,w. 68	3,5	6	46,7	10,6	0,226
5. S.M.,w. 67	jhrig		435	83,1	0,191
6. V.G.,w. 50	16	20	236	84,5	0,358
7. R.A.,w. 46	10	10	250,7	52,4	0,208
8. D.I.,w. 65	9	18	326	70	0,215
9. K.M.,w. 63	3,5	5	151,8	37,2	0,245
10. K.L.,w. 30	1,1	4	282	74,6	0,265
11. H.M.,w. 45	2,5	13	334	77,6	0,232

Mittelwerte: 4,5 238,2 57,6 0,246
 halbe max.
 Abweichung: + 5,0
 - 2,0

Untergruppe D

1. C.G.,m. 44	7	14	467,4	90,5	0,193
2. O.V.,w. 31	2	4	416,4	74,1	0,178
3. M.E.,w. 51	3,5	30	87,02	16,54	0,19
4. U.K.,w. 55	3	10	567,2	102,2	0,18
5. S.C.,w. 48	13,8	25	76,0	14,1	0,186
6. S.I.,w. 37	jhrig		540,3	102,8	0,189
7. A.G., w. 39	2,5	10	507	95,4	0,188
8. S.M.,w. 62	8	25	120	21,9	0,186

Mittelwerte: 5,7 347,6 64,7 0,186
 halbe max.
 Abweichung: + 4,0
 - 1,8

Tab. 4: Ergebnisse der Gruppe I

Untergruppe E

Name	Abusus kg	Jahre	PAH ml/min/ 1,73 m ²	Inulin ml/min/ 1,73 m ²	FF
1. K.E.,w. 24	jhrig		552,3	79,7	0,144
2. H.A.,m. 68	13	10	135,4	16,6	0,123
3. B.C.,w. 37	jhrig		418,2	65,6	0,157
4. V.G.,m. 34	13,5	15	224,6	38,9	0,173
5. J.W.,w. 65	5	40	347	53,2	0,153
6. B.C.,w. 50	4	5	420,8	64,4	0,153
7. F.H.,w. 30	3,7	10	498,6	74,5	0,149
8. C.G.,m. 45	8	15	423	61	0,144
9. K.G.,w. 46	7	20	514	78,4	0,152
10. W.G.,m. 30	7	15	512,8	85,4	0,166
11. J.M.,w. 26	3,8	13	475	76,5	0,161
12. K.E.,w. 45	2,8	10	400	72,5	0,185
13. O.V.,w. 32	2	5	476	65	0,136
<u>Mittelwerte:</u>	<u>6,36</u>		<u>415,2</u>	<u>98,6</u>	<u>0,153</u>

halbe max.

Abweichung: + 3,5
- 2,1

Untergruppe F

1. S.H.,m. 41	2	18	760	98,6	0,129
---------------	---	----	-----	------	-------

2. Gruppe II

Die Ergebnisse der 18 Patienten, bei denen die kombinierte Frei-Wasser-Clearance durchgeführt wurde, ließen sich nach den Untersuchungsbefunden in 2 Gruppen unterteilen (vgl. Tab. 5):

- IIA) Bei 11 Patienten lag die tubuläre Wasserrückresorption innerhalb des Normbereichs. In Beziehung zur glomerulären Filtration, die ebenso wie die PAH-Clearance leicht vermindert war, ergab sich eine gering im pathologischen Bereich liegende T_m . Die $T_m\%$ war größtenteils über den Normwert erhöht. Auch die maximale Konzentrationsleistung war mit durchschnittlich 724 mosmol/l etwas niedrig.
- IIB) Die restlichen 7 Patienten dieser Untersuchungsreihe zeigten eine deutliche tubuläre Konzentrationseinschränkung (T_m 3,3). Die erhöhte $T_m\%$ wies ebenso wie die eingeschränkte Inulin-Clearance auf eine gleichzeitige glomeruläre Funktionsminderung hin. Die Konzentrationsleistung lag mit etwa 624 mosmol/l ebenfalls tief. Bei diesen Patienten ließ sich im Vergleich zur vorstehenden Gruppe ein erheblicher Phenacetinabusus eruieren.

Tab. 5: Ergebnisse der Gruppe I

Untergruppe A

Name	Abusus kg	Jahre	T _m ml/min/ 1,73 m ²	T _m %	PAH ml/min/ 1,73 m ²	Inulin ml/min/ 1,73 m ²	FF	U/P	K.V. mosmol/l
1. S.H., m.	41	18	7,5	7,6	760	98,5	0,129	1/3,66	1084
2. R.E., m.	44	3	6,93	4,3	650	161,3	0,249	1/2,68	712
3. G.A., w.	33	5	6,8	5,23	702	130	0,185	1/2	590
4. K.L., w.	30	4	6,4	8,65	282	74,6	0,265	1/3,46	979
5. F.H., w.	34	15	5,95	4,3	754	139	0,1845	1/2,76	771
6. J.M., w.	26	13	5,83	7,62	475	76,5	0,161	1/2,71	787
7. A.G., w.	39	10	5,75	6,03	507	95,4	0,188	1/2,84	820
8. S.A., w.	37	6	5,38	4,64	563	116	0,206	1/1,845	456
9. C.G., m.	45	15	5,09	8,35	423	61	0,144	1/1,91	552
10. H.M., w.	45	13	4,68	6,0	334	77,6	0,232	1/2,1	612
11. O.V., w.	32	4	4,62	7,3	476	65	0,1365	1/1,9	545
Mittelwerte:	3,75		5,2	6,36	538	99,5	0,187		724

halbe max.

Abweichung: + 2,1
- 1,3

Untergruppe B

1. D.I., w.	65	18	3,82	5,46	326	70	0,215	1/2,54	770
2. K.G., w.	46	20	3,79	4,83	514	78,4	0,1521	1/2,51	743
3. K.E., w.	45	10	3,63	5,0	400	72,5	0,181	1/2,25	655
4. J.E., w.	49	10	3,42	3,28	489	104,5	0,214	1/1,52	446
5. R.A., w.	46	10	3,3	6,3	250	752,4	0,208	1/2,3	572
6. K.M., w.	63	5	3,2	8,46	151	837,2	0,245	1/2,0	592
7. W.G., m.	30	15	1,97	2,31	512	885,4	0,166	1/2,03	592
Mittelwerte:	6,6		3,2	5,1	378	71,5	0,193		624

halbe max.

Abweichung: + 1,7
- 1,9

V. Besprechung

1. Beurteilung der Ergebnisse innerhalb der einzelnen Gruppen

a) Gruppe I = Inulin-PAH-Clearance

Die Untersuchungsergebnisse der 47 Patienten dieser Gruppe ermöglichten eine Unterteilung in 6 Gruppen, wobei das Clearanceergebnis des einen Patienten (F) auszuschließen ist.

Aus Abb. 1 ist zu entnehmen, daß bei einem relativ hohen Abusus von ca. 4 kg im Mittel noch keine durch Clearancemethoden erkennbaren Nierenschädigungen vorzuliegen brauchen, wie dies auch von GLOOR, PANZRAM und SPÜHLER beobachtet wurde (31,41,42). Bei geringer Zunahme des Phenacetinmißbrauchs zeigt sich eine tubuläre Einschränkung, die mit weiter zunehmendem Verbrauch eine deutliche Verschiebung in den glomerulären Bereich erhält. Diese Tatsache wird objektiviert durch die gleichzeitig aufgezeichneten Werte der Filtrationsfraktionen. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß die Streuungen des anamnestisch erzielbaren Phenacetinabusus hoch sind und mit zunehmendem Abusus größer werden (Abb. 1). Der Zusammenhang zwischen der eingenommenen Menge und dem Grad der Nierenfunktionsminderung kann nicht als beweisend angesehen werden, zumal der erste Faktor bei der bekannten Schwierigkeit derartigen Anamneseerhebungen letztlich nur als Schätzwert angesehen werden kann. Wichtiger erscheint jedoch, daß bei dem größten Teil der Patienten eine deutliche Nierenfunktionsminderung festgestellt werden konnte, und daß die Mehrzahl hiervon eine, - wenn auch zum Teil geringe -, aber dennoch eindeutige glomeruläre Mitbeteiligung erkennen ließ. PANZRAM (41) fand an Hand

seiner Untersuchungen ebenfalls eine überwiegend tubuläre Funktionsstörung mit begleitender glomerulärer Affektion.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß ein hoher Arznei-mittelmißbrauch nicht eine gleichermaßen hohe Nierenschädigung erkennen läßt. Es finden sich andererseits Untersuchungsergebnisse von Patienten mit relativ geringem Abusus, bei denen die Funktionsminderung deutlich hervortritt.

In Abb. 2 wurde versucht, das Verhältnis von Phenacetinverbrauch zur jeweils festgestellten glomerulären Funktionsminderung zu korrelieren. Man erkennt zwar mit steigendem Abusus eine stärkere Einschränkung der Gf, doch ist bemerkenswert, daß auch schon Patienten mit relativ geringem Abusus eine erhebliche glomeruläre Filtrationseinschränkung erkennen lassen. Bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,462 ergab sich jedoch keine statistische Signifikanz.

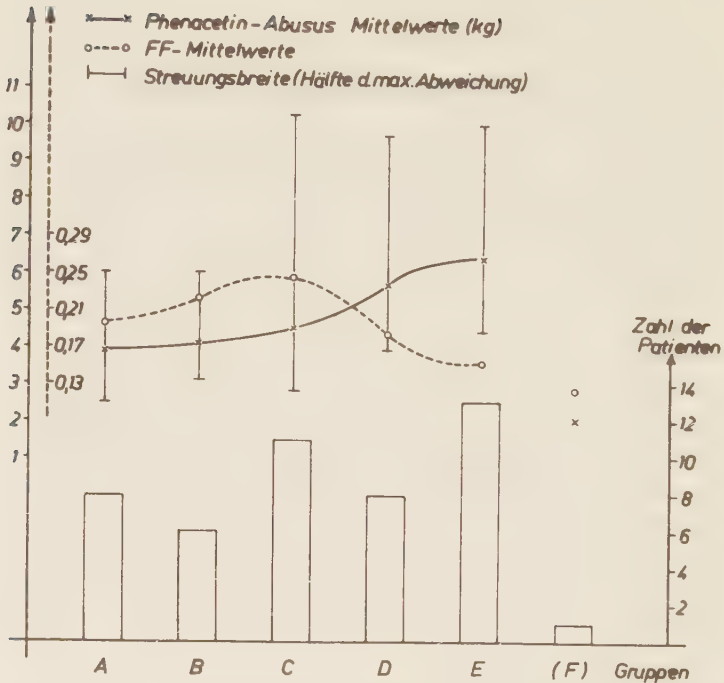


Abb. 1: Mittlerer Phenacetinabusus und Mittelwerte der Filtrationsfraktion in den einzelnen Patientengruppen.

- Die Säulen stellen die einzelnen Untergruppen von Patienten der Gruppe I dar. Die Höhe der Säule zeigt die Patientenzahl.
- Die ausgezogenen Linien zeigen den mittleren Phenacetinverbrauch mit dem Streubereich. Die gestrichelte Linie stellt den Verlauf der Mittelwerte der Filtrationsfraktion dar.
- Gruppe A = normale Inulin-PAH-Clearance
 Gruppe B = eingeschränkte PAH-, normale Inulin-Clearance
 Gruppe C = überwiegend PAH-Einschränkung
 Gruppe D = proportionale Einschränkung von PAH und Inulin-Clearance
 Gruppe E = überwiegende Einschränkung der Inulin-Clearance

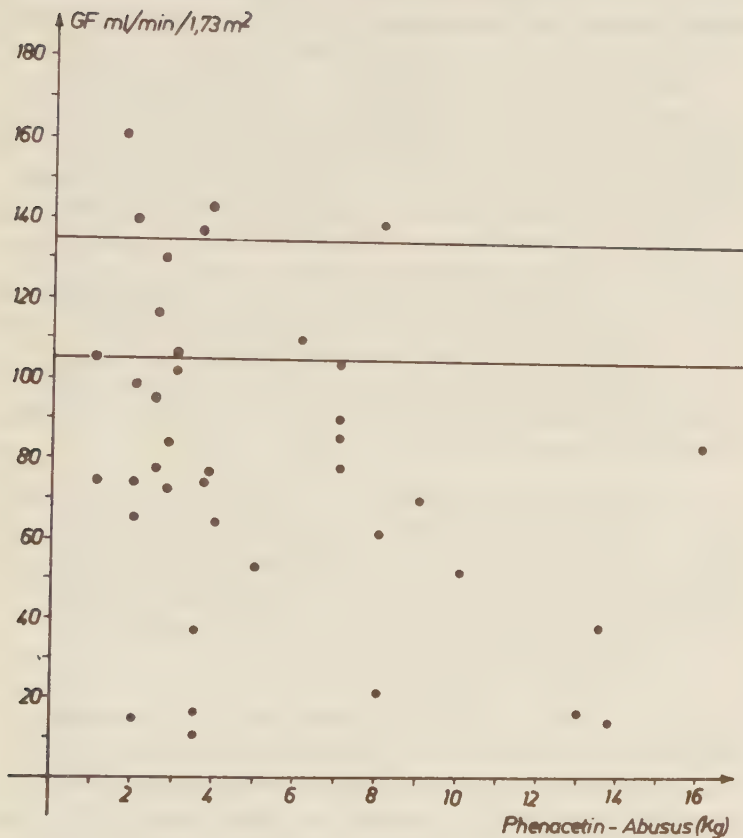


Abb. 2: Korrelation von Phenacetinabusus und glomerulärer Filtration

b) Gruppe II = Kombinierte Frei-Wasser-Clearance

In Abb. 3 lassen sich 2 Gruppen darstellen, bei denen die Patienten der größeren Gruppe A (11 Patienten) eine normale Konzentrationsfähigkeit zeigten, erkennbar an den T_m -Werten, die im Normbereich lagen.

Im Gegensatz dazu steht Gruppe B (7 Patienten) mit eingeschränkter Konzentrationsleistung, d.h. reduzierten T_m -Werten. Bei dieser Gruppe war der Phenacetinabusus mit ca. 6,5 kg im Mittel beträchtlich höher als bei der Gruppe A (3,7 kg). Das Verhältnis der tubulären Leistung zur glomerulären Filtration zeigt bei Gruppe B eine größere Einschränkung der glomerulären als der tubulären Funktion. Dies ist erkennbar an dem höheren $T_m\%$ -Wert von 5,1 im Mittel zu seinem niedrigen $T_m = 3,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Die gleichzeitig ermittelte FF liegt mit einem Mittelwert von 0,193 an der Grenze der Norm.

In der Abb. 4a u. b erfolgte eine Trennung des Patientengutes nach den ermittelten T_m -Werten. So sind in Abb. 4a diejenigen Patienten mit vorwiegend glomerulärer Schädigung, sichtbar am $T_m\%$ Anstieg, und in Abb. 4b diejenigen mit überwiegend tubulärer Funktionseinschränkung, also abfallenden $T_m\%$ Werten, aufgezeichnet.

Somit sieht man an Hand dieser Abbildung den bedeutend kleineren Normbereich von $T_m\%$ im Verhältnis zum T_m , d.h. eine genauere Erfassungsmöglichkeit einer Einschränkung. Wir finden bei den $T_m\%$ - Werten nur noch wenige Patienten mit normaler Funktion im Gegensatz zum T_m , bei der trotz des zum Teil relativ hohen Abusus noch normale Werte zu finden sind.

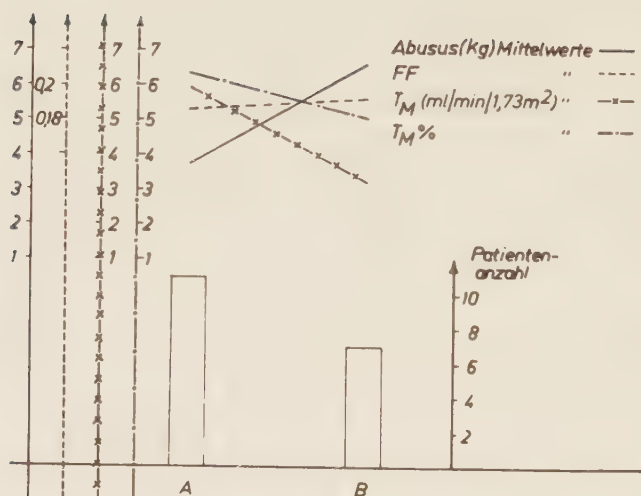
Als zweites wichtiges Kriterium fällt bei Abb. 4a der Anstieg von T_m zu $T_m\%$ auf, was für eine glomeruläre Mitbeteiligung typisch ist.

Im Gegensatz dazu stehen bei Abb. 4b die relativ wenigen abfallenden $T_m\%$ Werte, die den zu erwartenden Clearance-ergebnissen im Sinne eines distalen Tubulussyndroms entsprechen würden. Die Beziehung zwischen Abusus und T_m Wert zeigt deutlich, daß trotz hohen Phenacetinverbrauchs keine eindeutige tubuläre Schädigung faßbar ist, wohl aber kann sichtbar am $T_m\%$ eine glomeruläre Funktionsminderung bereits vorliegen, im Gegensatz zum geringeren Verbrauch mit T_m Wert Herabsetzung und $T_m\%$ Wert Anstieg, was für eine sowohl tubuläre als auch glomeruläre Schädigung spricht.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß an Hand der sogenannten Frei-Wasser-Clearance ohne Kombination mit der gebräuchlichen Inulin-PAH-Clearance nur selten eine Nierenschädigung bei unseren Fällen diagnostizierbar war. Der zu große Normbereich ließ eine Erfassung pathologischer Verhältnisse nicht deutlich genug in Erscheinung treten. Über eine Mindestabususschwelle, die mit Sicherheit eine Funktionsminderung auslöst, können keine Angaben gemacht werden. Es fanden sich Einschränkungen der Nierenfunktion bei geringem Arzneimittelverbrauch, genauso wie sich normale Befunde bei hohem Abusus feststellen ließen. Die Kombination der sogenannten Frei-Wasser-Clearance mit der Inulin-PAH-Clearance läßt eine Erfassung einer glomerulären Schädigung neben der Objektivierung eines Tubulusschadens zu. Bei einem hohen Arzneimittelmisbrauch finden sich eindeutig Einschränkungen beider Funktionssysteme.

2. Vergleich der Ergebnisse der Gruppen untereinander

In der Abb. 5a und b ist schließlich der Normbereich von T_m in Beziehung gesetzt zu den Normwerten der Inulin-PAH-Clearance. Ein Teil der Patienten, die bei der tubulären Wasserrückresorption normale Befunde zeigten, lassen bei den parallel gemessenen Clearance-



	A	B
Pat.- zahl	11	7
Abusus	3,75	6,6
FF	0,187	0,193
T_M	5,9	3,3
$T_M\%$	6,36	5,1

Abb. 3: Graphische Darstellung der Ergebnisse der sogenannten Frei-Wasser-Clearance. Gegenüberstellung der T_m , $T_m\%$ und der FF-Werte sowie der Phenacetinmengen beider Patientengruppen.

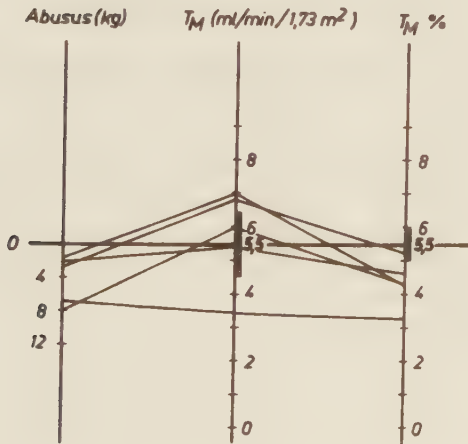
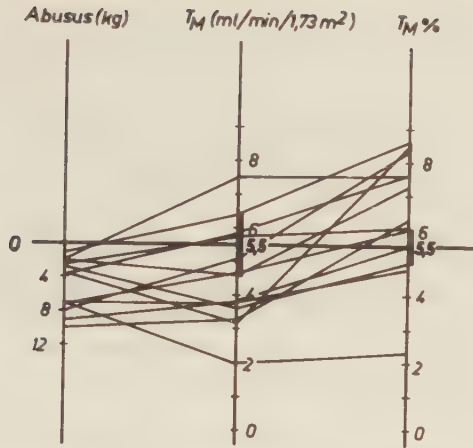


Abb. 4a u. b: Beziehung zwischen Phenacetinmißbrauch und den bestimmten T_m - und T_m % - Werten.
a) Patienten mit Anstieg des T_m % Wertes
b) Patienten mit Abfall des T_m % Wertes
Jede Linie zeigt das Untersuchungsergebnis eines Patienten. Auf Grund des gewählten Maßstabes liegt der Grad der Funktionsminderung in gleicher Ebene.

untersuchungen eine Funktionseinbuße erkennen.

Die Aufteilung des Patientenmaterials auf 2 Teile der Abb. (a+b) soll veranschaulichen, daß bei niedrigem Abusus schon eine Schädigung vorliegen kann und im Gegensatz dazu, daß bei einem hohen Abusus eine Nierenschädigung nicht vorliegen muß.

Ferner kann abgeleitet werden, daß die Frei-Wasser-Clearance bei unserem Krankengut keine genaueren Ergebnisse brachte als die bewährte Inulin-PAH-Clearance-Methode und daß somit das erstgenannte Verfahren für die Frühdiagnostik dieser Patienten keine Vorteile bietet.

3. Zur Frage der Beziehung zwischen Ausmaß des Phenacetinabusus und Grad der Nierenschädigung

Eine Umfrage von SARRE und ROGAL an deutschen Krankenhäusern ergab 1964 im Gegensatz zu einer ähnlichen Umfrage von 1958 bei leichten Fällen einen Phenacetinabusus von ca. 3,84 kg, bei schweren Fällen mit Niereninsuffizienz handelt es sich um einen Konsum von ca. 5,64 kg und bei den ad finem gekommenen Patienten um einen Verbrauch von etwa 5,97 kg (44).

OBERWITTLER veröffentlichte 1966 eine Aufstellung verschiedener Autoren über deren ermittelte durchschnittliche Phenacetinmenge bis zum Auftreten eines klinischen Nierenschadens. Dabei lagen die Mengenangaben von PANZ-
RAM mit 2,2 kg bei weitem am niedrigsten, es folgten die Angaben von SARRE und ROGAL. Schweizerische und skandinavische Autoren gaben Werte um 10 kg an. GLOOR setzte die Grenze sogar bis auf 13 kg (43).

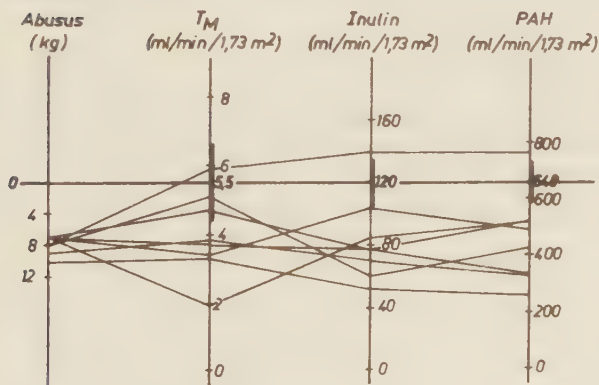
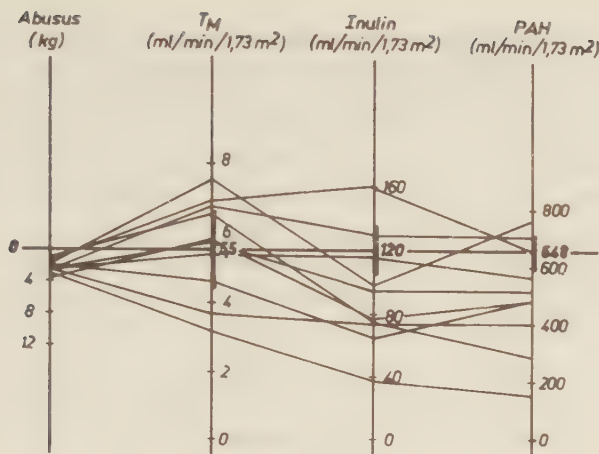


Abb. 5a u. b: Vergleich der Meßergebnisse der PAH-Inulin- und sogenannte Frei-Wasser-Clearance in Beziehung zum Phenacetin-abusus.

Jede Linie stellt das Untersuchungsergebnis eines Patienten dar, wobei der Grad der Funktionseinschränkung auf jeweils gleiche Höhe gelegt wurde.

Hierzu muß aber betont werden, daß bei diesen Patienten im Gegensatz zu unserer Patientenauswahl von vornherein eine Nierenschädigung klinisch erkannt war.

Wir können den publizierten Werten nur insoweit zustimmen, als sich bei uns zwar mit zunehmendem Abusus eine stärkere Funktionsminderung insbesondere auch glomerulär zeigte. Dagegen wiesen die Patienten der Gruppe I (C,D,E) keine Niereninsuffizienz auf, mit Ausnahme von 5 Patienten ($C_{3,4}$; $D_{3,5}$; E_2), bei denen das Glomerulumfiltrat unter 20 ml/min lag, so daß sich bis maximal 4 mg % erhöhte Kreatininwerte ergaben. Bis zu den Clearance-Untersuchungen war von diesen Patienten weder eine Nierenfunktionseinschränkung bekannt, noch deuteten subjektive Beschwerden auf eine Nierenaffektion hin.

Andererseits wurde bereits mehrfach darauf hingewiesen, daß auch bei relativ hohem und langem Abusus keine Nierenfunktionsminderung nachweisbar war, so daß Angaben über eine Mindestabususmenge, die zur Funktionseinschränkung führt, nicht gemacht werden können.

Die Diskrepanz zu den erwähnten Autorenangaben ergibt sich zweifellos aus der Schwierigkeit, eine exakte Schmerzmittelanamnese bei diesen zum größten Teil psychisch äußerst labilen Patienten zu erheben. Dieser Unsicherheitsfaktor wird naturgemäß bei Umfrageergebnissen noch vergrößert.

Weiterhin ergibt sich gerade aus unseren Untersuchungen, daß zwischen Menge und Dauer des Phenacetinabusus, klinisch erfaßbarer Funktionsminderung und klinisch manifestem Nierenschaden keine eindeutige Beziehung besteht. Es ist somit zumindest sehr wahrscheinlich, daß es zum

Auftreten eines klinisch manifesten Nierenschadens außer dem Ausmaß des Phenacetinabusus weiterer zusätzlicher Faktoren bedarf, oder daß eine individuell unterschiedliche Reaktionsweise des Nierenparenchyms vorliegt.

VI. Zusammenfassung

Die Untersuchungen wurden zur Klärung folgender Fragen durchgeführt:

1. Ist bei Patienten mit jahrelangem Phenacetin-abusus eine Nierenschädigung objektivierbar, auch wenn sich anamnestisch oder mit den geläufigen klinischen Mitteln zunächst kein Anhalt eines Nierenschadens bietet?
2. Welche Nierenfunktionsprüfungen sind zur Frühdiagnostik in dem symptomarmen Stadium besonders geeignet?
3. Welche Funktionsprüfungen vermögen darüber hinaus verwertbare differentialdiagnostische Hinweise hinsichtlich der zu untersuchenden speziellen Nierenschädigung zu geben?
4. Besteht bei Patienten ohne klinisch manifeste Nierenschädigung eine Beziehung zwischen Phenacetin-Einnahmedauer und/oder -Menge und dem Maß einer eventuell erfaßbaren Nierenfunktionsminderung?

An die speziell ausgewählte Patientengruppe (38 Frauen - Durchschnittsalter 45 J. - und 10 Männer - Durchschnittsalter 44 J-) wurden daher folgende Kriterien gestellt:

1. Es mußte ein Abusus phenacetinhaltiger Medikamente vorhanden sein. Unter einem Phenacetinabusus verstehen wir einen Verbrauch von mindestens 1g/die reinen Phenacetins über einen Zeitraum von mindestens 3 Jahren.
2. Es durften anamnestisch keine Hinweise auf vor-

angegangene oder bestehende Nierenkrankheiten
erhältlich sein.

3. Es durften keine klinischen Symptome bestehender
oder überstandener Nierenkrankheiten erkennbar
sein. Deshalb prüften wir Urinsediment, Kreatinin-
konzentration, Blutbild, Differentialblutbild
und Retikulozytenzahl noch vor Untersuchungs-
beginn.

Das Patientengut wurde zur Untersuchung in 2 Gruppen
unterteilt. In der ersten Gruppe wurde die Inulin-
PAH-Clearance und in der zweiten Gruppe die Frei-
Wasser-Clearance in Kombination mit der Inulin-PAH-
durchgeführt.

Anhand der Untersuchungsergebnisse können die Fragen
folgendermaßen beantwortet werden:

1. Bei dem größten Teil der Untersuchten, d.h. 38
von 48 Patienten, war mit Hilfe der angewandten
Clearance-Methoden eine Funktionsminderung be-
reits in einem Frühstadium feststellbar. Lediglich
bei 5 Patienten wurde mit bis maximal 4 mg% er-
höhten Kreatininwerten eine klinisch manifeste
Niereninsuffizienz festgestellt.
2. Daraus folgt, daß zur Früherfassung einer Nieren-
funktionsminderung im symptomarmen Stadium eines
Phenacetinabusus Clearance-Untersuchungen dia-
gnostische Hinweise einer beginnenden Nieren-
schädigung geben können, noch bevor es zum Auf-
treten einer eigentlichen Niereninsuffizienz kommt.
3. Die sogenannte Frei-Wasser-Clearance erbrachte
gegenüber der PAH-Inulin-Clearance keine besseren
oder spezifischeren Ergebnisse hinsichtlich der

zu untersuchenden Nierenschädigung. Bei mehr als der Hälfte der Patienten ergab sich auch eine z.T. recht beträchtliche Schädigung im glomerulären Bereich. Eine sichere differentialdiagnostische Abgrenzung ist in Frühstadien somit auch mit Hilfe der Clearance-Untersuchungen kaum möglich.

4. Aufgrund unserer Ergebnisse kann zwar ein gewisser Zusammenhang zwischen Phenacetin-Einnahmemenge und -dauer und dem Maß einer Nierenfunktionsminderung festgestellt werden, vornehmlich, daß mit steigendem Abusus eine stärkere Funktionsminderung auch des glomerulären Bereiches eintritt. Über eine Mindestabususmenge, nach der sich eine Nierenschädigung objektivieren läßt, können jedoch keine Angaben gemacht werden. Es gab Patienten mit hohem Abusus und keiner objektivierbaren Schädigung im Gegensatz zu Patienten mit verhältnismäßig geringem Mißbrauch und Funktionsminderung.

VII. Literatur

1. Spühler, O. u. H.U. Zollinger:
Die chronische interstitielle Nephritis.
Z. klin. Med. 151, 1, (1953)
2. Thölen, H., J. Voegtli, H. Renschler u. A. Schaeffer:
Ein Beitrag zur Genese der interstitiellen Nephritis.
Schweiz. med. Wschr. 86, 946, 978 (1956)
3. Moeschlin, S.:
Phenacetinsucht und Phenacetinschaden.
Schweiz. med. Wschr. 6, 123 (1957)
4. Gsell, O., H.K. v. Rechenberg u. P. Miescher:
Die primär chronische interstitielle Nephritis.
Dtsch. med. Wschr. 82, 1673, 1718 (1957)
5. Schweingruber, R.:
Probleme der chronischen Vergiftung mit kombinierten
Phenacetinpräparaten.
Schweiz. med. Wschr. 85, 1162 (1955)
6. Miescher, P. u. A. Pletscher:
Zur Pathogenese der Anaemie bei Patienten mit Abusus
phenacetinhaltiger Analgetica.
Schweiz. med. Wschr. 88, 1056 (1958)
7. Miescher, P., U. Schnyder u. U. Krech:
Zur Pathogenese der "interstitiellen Nephritis" bei
Abusus phenacetinhaltiger Analgetica. Tierexperi-
mentelle Untersuchungen.
Schweiz. med. Wschr. 88, 432 (1958)
8. Uehlinger, E.:
Die pathologische Anatomie der interstitiellen Ne-
phritis. In: Phenacetinabusus und Nierenschädigung,
S. 1, Stuttgart, Georg Thieme-Verlag (1958)
9. Scheidegger, S.:
Pathologisch-anatomischer Diskussionsbeitrag zur
Frage der sog. Phenacetinschrumpfniere. In: Phen-
acetinabusus und Nierenschädigung, S. 14, Stuttgart,
Georg Thieme-Verlag (1958)

10. Scheidegger, S.:
Path.-anatomischer Beitrag zur Frage der chronischen
interstitiellen Nephritis im Anschluß an Abusus von
phenacetinhaltigen Analgetica.
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 14, 139 (1958)
11. Haas, H.G.:
Schmerzmittelmißbrauch.
Schweiz. med. Wschr. 86, 401 (1956)
12. Nordenfelt, D. and N. Ringertz:
Phenacetin taker dead with renal failure.
Acta med. scand. 170, 385 (1961)
13. Grimlund, K.:
Phenacetin and renal damage at a swedish factory.
Acta med. scand. Suppl. 405 (1963)
14. Heilmeyer, L.:
Ausführlicher Bericht über einen eigenen klinischen
Fall: In: Phenacetinabusus und Nierenschädigung,
S. 89, Stuttgart, Georg Thieme-Verlag (1958)
15. Meyer, W.:
Die Rolle chronischer Infekte für die Entstehung
der interstitiellen Nephritis bei Phenacetinmiß-
brauch. In: Phenacetinabusus und Nierenschädigung,
S. 108, Stuttgart, Georg Thieme-Verlag (1958)
16. Reynolds, T. and H.A. Edmondson:
Chronic renal disease and heavy use of analgetics.
J. Amer. med. Ass. 184, 6 (1963)
17. Harrow, R.B., J. A. Sloane and N.C. Liebmann:
Renal papillary necrosis and analgetics.
J. Amer. med. Ass. 184, 6 (1963)
18. Moolten, E.S. and J.B. Smith:
Fatal nephritis in chronic phenacetin-poisoning.
Amer. J. Med. 28, 127 (1960)
19. Studer, A., G. Zbinden, B. Fust:
Weitere tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage
des Schmerzmittelmißbrauches und interstitieller
Nephritis.
Schweiz. med. Wschr. 88, 469 (1958)
20. Reubi, F.:
Diskussionsbemerkung in Phenacetinabusus und
Nierenschaden, S. 95, Stuttgart, Georg Thieme-
Verlag (1958)

21. Reubi, F.:
Zur Frage der sog. Saridon-Nephritis.
Acta Pharma. Helv. 32, 703 (1958)
22. Clausen, E.:
Nephrotoxic effect of phenacetin and acetylsalicylic acid in animal experiments.
Acta med. scand. 172 (1962), 419
23. Angervall, Ll., L. Lehmann, K. Lincoln:
Induction of interstitial nephritis in rats fed phenacetin and Napa (N-acetyl-p-amino-phenol).
Acta path. microbiol. scand. 54 (1962), 274
24. Kuschinsky, G.:
Phenacetin und Nierenschädigung (Pharmakotoxisches Referat). In: Phenacetinabusus und Nierenschädigung, S.30, Stuttgart, Georg Thieme-Verlag (1958)
25. Prescott, L.F.:
Analgesic nephropathy.
Lancet 2, 299 (1965)
26. Eisalo, A. and S. Talanti:
Observations on the effect of phenacetin and N-acetyl-p-amino-phenol on rat kidneys.
Acta. med. scand. 169, 655 (1961)
27. Sarre, H.:
Nierenschädigung bei chronischem Phenacetinabusus in Deutschland. In: Phenacetinabusus und Nierenschädigung, S.78, Stuttgart, Georg Thieme-Verlag (1958)
28. Kessel, M.:
Klinik und Therapie exogener Nierenschädigungen.
Berl. Med. 15, 414 (1964)
29. Masshoff, W. u. G. Hollmann:
Die interstitielle Nephritis.
Der Internist 3, 11 (1962)
30. Kielholz, P.:
Abusus und Sucht mit phenacetinhaltigen Kombinationspräparaten.
Bull. Schweiz. acad. med. Wiss. 14, 169 (1958)
31. Gloor, F.:
Pathologische Anatomie der Pyelonephritis.
In: Die Pyelonephritis, S. 56, Stuttgart, Georg Thieme-Verlag (1966)

32. Kasanen, A., V. Nöntö, A. Lehtonen:
Urinary acid mucopolysaccharides in renal patients
with and without abuse of phenacetin-containing
analgetics.
Ann. Med. intern. Fenn 53 (1964), 33
33. Farber, S., G.L. Cohen, J.A. Kastor:
The chemical and metabolic properties of acid
mucopolysaccharides of renal papillae.
Trans. Ass. Amer. Phycns. 75 (1962), 154
34. Kessel, M.:
Die Prüfung der Nierenfunktion (Clearancemethoden)
in Müller-Seifert, v. Kress: Taschenbuch der Med.-
klin. Diagnostik, 69. Auflage, München, Verlag
von J.F. Bergmann 1966
35. Kuhn, W.:
Haarnadelgegenstromprinzip als Grundlage der Harn-
konzentrierung in der Niere.
Klin. Wschr. 37, 997 (1959)
36. Ullrich, K.J.:
Über die Rolle des Nierenmarks bei der Harn-
konzentrierung und Säureexkretion.
Verhandl. d. dtsh. Gesellschaft f. inn. Med.
65, 242 (1959)
37. Buchborn, E., H. Edel u. S. Anastasakis:
Zur Endokrinologie des distalen Nephrons.
Klin. Wschr. 37, 347 (1959)
38. Buchborn, E., H. Edel u. S. Anastasakis:
Funktionsstörungen des distalen Nephrons.
Verhdlg. d. dtsh. Gesellschaft f. inn. Med.
65, 298 (1959)
39. Buchborn, E. u. S. Anastasakis:
Störungen der Harnkonzentrierung.
Der Internist 2, 611 (1961)
40. Mertz, D.P.:
Harnkonzentrierung bei essentieller Hypertonie.
Dtsch. med. Wschr. 91, 529 (1966)
41. Panzram, G.:
Klinische Untersuchungen über aktuelle Probleme
des Phenacetinabusus.
Med. Klin. 59, 654 (1964)

42. Spühler, O.:
Papillennekrosen.
Schweiz. med. Wschr. 89, 2269 (1964)
43. Smith, H.W.:
Renal excretion of sodium and water.
Federation Proc., 11, 701 (1952)
44. Sarre. H. u. U. Rogal:
Nierenerkrankungen bei Phenacetinabusus.
Dtsch. med. Wschr. 89, 2269 (1964)
45. Oberwittler, W.:
Zur Begutachtung des Nierenschadens nach Phenacetinabusus. In: Die Pyelonephritis, S. 317, Stuttgart, Georg Thieme-Verlag 1966

Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Kessel sei für die wertvollen Hinweise zur Gestaltung dieser Arbeit vielmals gedankt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Schliack und Herrn Priv. Doz. Dr. med. Künckel, die mich freundlicherweise durch die Überweisung ihrer Patienten unterstützt haben.

L e b e n s l a u f

Ich, Antje-Ingrid Siegel geb. Berndt, wurde am 11.11.1942 in Berlin als einziges Kind des jetzigen Chefarztes der Urologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Neukölln Dr. Rudolf Berndt und seiner Ehefrau Hildegard Berndt, geb. Salzenbrodt, geboren. Von 1942 an lebte ich mit meinen Eltern in Mühlenbeck (Kr. Niederbarnim), bis wir 1949 nach Berlin-Charlottenburg übersiedelten. Im gleichen Jahre erfolgte meine Einschulung in die 21. Grundschule Berlin-Charlottenburg. 1953-1955 besuchte ich die Herz-Jesu-Schule (Berlin-Charlottenburg). Ostern 1955 trat ich in die Waldoerschule ein, die ich bis zur Ablegung des Abiturs 1962 besuchte.

Im Sommer 1962 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin, bestand im März 1963 das Vorphysikum und im April 1965 das Physikum. Das erste klinische Semester verbrachte ich an der Universität Marburg (SS 1965); anschließend setzte ich mein Studium wieder an der Freien Universität Berlin fort, wo ich die restlichen sechs Semester belegte und am 26.9.1968 das medizinische Staatsexamen bestand.

Am 3.3.1967 habe ich den Dipl.-Phys. Günter Siegel geheiratet.

